UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ÄNDERUNG DES NATRIUM-GEHALTES DER ERYTHROZYTEN BEI THERAPIE DER HYPOTONIE MIT DOCABOLIN "ORGANON"

Josef Götz

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0045

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNVIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ÄNDERUNG DES NATRIUM-GEHALTES DER ERYTHROZYTEN BEI THERAPIE DER HYPOTONIE MIT DOCABOLIN "ORGANON"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef G ö t z
aus München

München 1971

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23 · Belgradstraße 11

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Stuhlfauth
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 6. 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

GEWIDMET

FRAU HILDA SCHELCHSHORN

GLIEDERUNG

Thema:

Untersuchung über die Änderung des Natrium-Gehaltes der Erythrozyten bei Therapie der Hypotonie mit Docabolin "Organon"

Einleitung:

Indikation für Docabolin "Organon", dessen Zusammensetzung und Wirkung, Möglichkeiten zur Kontrolle des Therapieerfolges.

Hauptteil:

1. Krankengut
2. Methodik
3. Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse
4. Auswertung der Ergebnisse
5. Casuistik
6. Besprechung der Ergebnisse

I.
Empirische Beobachtungen und Reaktionsmechanismen am Modell der Hypertonie

1. Zusammenhang zwischen Blutdruck und Natriumgehalt im Gewebe und Erythrozyten
2. Parallelen zwischen Gewebe und Erythrozyten bezüglich des Salz- und Wasserhaushaltes
3. Ursachen für die erhöhte Natriumkonzentration:
   α Erhöhtes Angebot
   ß Verstärkte Rückresorption
   γ Veränderte Zellmembranverhältnisse
4. Erklärung für den angestiegenen Blutdruck
   α Quellung der Gefäßwände
   ß Verstärkte Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur auf pressorische Reize
   γ Zunahme des Gesamtblutvolumens

II.
Übertragung dieser Befunde auf das Verhalten der Erythrozyten von Hypotonikern bei Gabe von Docabolin "Organon"

1. Gründe, die das Ansprechen auf das Medikament bei der Mehrzahl der Patienten erklären
2. Möglichkeiten für eine Abnahme der Natriumkonzentration
3. Erklärung für das Ausbleiben einer Änderung des Anstieges
4. Störfaktoren

Zusammenfassung

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ÄNDERUNG DES NATRIUM-GEHALTES DER ERYTHROZYTEN BEI THERAPIE DER HYPOTONIE MIT DOCABOLIN "ORGANON"

Der praktische Arzt und der Internist haben sich heute immer mehr mit einem Typ von Patienten zu befassen, der über Schwächegefühl, Schwindel, morgendliche Müdigkeit und Antriebslosigkeit klagt, sich nicht wohl und leistungsfähig fühlt, aber auch nicht im eigentlichen Sinne krank ist, wie etwa der symptomatische Hypotoniker auf dem Boden einer Aortenklappenstenose.

In der Regel handelt es sich um konstitutionelle Hypotoniker mit einem orthostatischen Syndrom, meist als adynamische Astheniker mit blasser Haut, schlaffem Gewebe und schlaffer Muskulatur imponierend, aber auch um Normotoniker, die infolge von Infektionskrankheiten, Operation oder sonstiger Immobilisierung durch Fesselung an das Krankenbett ihre Kreislaufkompensation und Leistungsfähigkeit verloren haben, bzw. um Patienten, die dem Stress

des modernen Großstadtlebens ausgesetzt sind, keine Zeit gefunden haben, neue Reserven anzulegen und ebenfalls unter einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Hypotension leiden.

In der Behandlung dieser Patienten hat sich ein Präparat bewährt, das unter dem Handelsnamen Docabolin "Organon" auf dem Markt ist. Es stellt eine Kombination aus einem blutdruckwirksamen Mineralocorticosteroid (Desoxycorticosteronphenylpropionat) und einem anabolen Steroid (Norandrostenolonphenylpropionat) in Depotform dar. Während man der ersten Komponente hauptsächlich eine durch Mineralocorticosteroide induzierte, erhöhte Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf sympathomimetische Reize zuschreibt, verspricht man sich von dem Anabolicum einen verstärkten Aufbau des vegetativ reizbaren Substrats, d.h. ein quantitativ ausreichendes Gefäßmuskelvolumen und in den einzelnen Muskelfasern genügend kontraktiles Protein. Die den natürlichen anabolen Hormonen eigene geschlechtsspezifische Wirkung konnte in dem synthetisch gewonnenen Nandrolonphenylpropionat fast vollkommen ausgeschlossen werden.

Zur Kontrolle des Therapieerfolges suchte man neben der von Riva-Rocci angegebenen Messung des Blutdruckes nach einer ebenfalls leicht erfaßbaren Größe. Dabei bot sich aus später erwähnten Überlegungen heraus eine eventuelle, mit der Behandlung einhergehende Zu- bzw. Abnahme der Natriumbeladung in Erythrozyten an. Diese Änderung soll in der folgenden Untersuchung geprüft werden.

KRANKENGUT

Die Untersuchung wurde an 15 Patienten durchgeführt die als Begleiterkrankung eine Hypotonie aufwiesen oder bei denen eine Behandlung mit anabolen Hormonen angezeigt war und eine geringe Anhebung des Blutdruckes wünschenswert erschien. Von ihnen waren 2 ambulant, die anderen stationär aufgenommen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern Betrug 8 : 7. Aus der Reihe der infrage kommenden Personen wurden nur die ausgewählt, bei denen mit den heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln keine Krankheiten ausfindig gemacht werden konnten, die Einfluß auf die Bestimmung hätten haben können. In diesem Sinne wurde auch mit der Medikation der Grundkrankheit verfahren.

METHODIK

Die Patienten bekamen 2 mal wöchentlich einen Milliliter (= 50 mg) Docabolin "Organon" i.m. appliziert. Vor und nach der Behandlung wurde aus der leicht gestauten Armvene der noch nüchternen Probanden Blut in ein mit natriumfreiem Heparin präpariertes Zentrifugenröhrchen aus Plastikmaterial gefüllt und sofort für 20 Minuten bei 3000 u/min. zentrifugiert. Das überstehende Plasma und die oberste Schicht des Sediments wurden abpipettiert und verworfen, anschließend mit geschlossener Pipette in das Erythrozytensediment vorgedrungen und vom Boden des Röhrchens aus ein Milliliter Erythrozyten entnommen. Zur Natriumbestimmung erfolgte eine Verdünnung von 1 : 50 mit Aqua bidest. Die Konzentration bestimmte man mit dem Flammenfotometer (Eppendorf), wobei die Standardlösung bezüglich ihres Natriumgehaltes dem durchschnittlichen Gehalt der Erythrozyten an Natrium angepaßt wurde. Da nur eine eventuelle relative, nicht aber eine absolute Zu- bzw. Abnahme in der Natriumbeladung von Interesse war, konnte die Bestimmung mit ungewaschenen Erythrozyten durchgeführt und der Plasmafaktor vernachlässigt werden. Zur Ermittlung der Fehlerbreite wurden 10 Bestimmungen von einem einzeitig entnommenen Patientenblut

durchgeführt. Ebenfalls vor und nach Behandlung wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. Die angegebenen Werte sind das arithmetische Mittel aus mindestens 2 Messungen.

TABELLE

Nr.	Name	m/w	Alter (Jahre)	R/R vor (mm Hg)	R/R nach (mm Hg)	Anst.des mittl.Bd.	Na vor (mÄqu/l)	Na nach (mÄqu/l)	Änd.d.Na. (mÄqu/l)	BN-Faktor +)	Dauer d.Beh. (Tage)
1	A.T.	w	23	100/70	110/80	+ 10,0	17,0	19,0	+ 2,0	5,0	22
2	H.S.	W	78	115/70	135/80	+ 15,0	13,5	18,0	+ 4,5	3,3	35
3	M.L.	w	45	110/70	125/80	+ 12,5	14,0	18,5	+ 4,5	2,8	39
4	S.K.	w	60	100/70	115/80	+ 12,5	15,0	21,5	+ 6,5	1,9	24
5	E.B.	w	62	90/60	110/70	+ 15,0	19,0	25,5	+ 5,5	2,7	24
6	M.F.	w	62	105/65	120/80	+ 15,0	19,5	21,0	+ 1,5	10,0	28
7	F.B.	w	69	105/70	110/80	+ 7,5	16,0	17,5	+ 1,5	5,0	22
8	M.S.	w	62	100/75	95/55	- 12,5	19,5	15,0	- 4,5	2,8	60
9	G.W.	m	38	115/80	130/80	+ 7,5	16,0	18,0	+ 2,0	3,8	32
10	R.A.	m	37	105/70	115/80	+ 10,0	14,5	18,0	+ 3,5	2,8	23
11	L.K.	m	39	100/80	120/80	+ 10.0	14,5	18,0	+ 3,5	2,8	47
12	R.B.	m	24	105/70	110/80	+ 7,5	16,0	17,5	+ 1,5	5,0	47
13	A.S.	m	43	115/70	115/80	+ 5,0	19,5	18,5	- 1,0	5,0	12
14	M.R.	m	65	110/65	110/60	- 2,5	15,5	14,5	- 1,0	2,5	15
15	J.Z.	m	68	105/70	105/75	+ 2,5	19,0	18,0	- 1,0	2,5	15

+) Anstieg des mittleren Blutdruckes zu Anstieg der Natriumbeladung

Fehlerbreite: 6 %

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

1. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, nämlich 11, das entspricht 73 %, zeigt ein deutliches Ansprechen auf das Medikament und somit einen signifikanten Anstieg der Natriumbeladung der Erythrozyten.

2. Überträgt man den Gesamtanstieg der Natriumbeladung des ganzen Kollektivs auf die Einzelmitglieder, so entspricht dies einer Zunahme der Natriumbeladung von 2,4 mÄqu/l und Patient.

3. Nur 3 Patienten, das entspricht 20 %, zeigen keinen Anstieg, sondern sogar einen geringen, allerdings noch in der Fehlerbreite liegenden Abfall der Natriumbeladung. Es fällt auf, daß diese 3 Patienten nur ca. 2 Wochen lang behandelt wurden, im Gegensatz zu den anderen Kranken, die mindestens 3 Wochen Docabolin "Organon" verabreicht bekamen.

4. Nur 1 Patientin, das entspricht 7 %, zeigt einen starken Abfall in der Natriumbeladung (siehe dazu Casuistik).

5. Alle Patienten, bei denen die Natriumbeladung der Erythrozyten anstieg, zeigten ebenfalls einen mehr oder weniger stark angehobenen mittleren Blutdruck. Umgekehrt konnte bei den 3 Patienten, die nach nur ca. 2-wöchiger Behandlung keinen Anstieg der Natriumbeladung aufwiesen, auch keine Zunahme des Blutdrucks ermittelt werden.

6. Es besteht keine strenge Korrelation zwischen Blutdruck und Natriumgehalt der Erythrozyten. Das Verhältnis der beiden Größen ist mit einem Individualfaktor behaftet.

7. Das Verhältnis von Anstieg des mittleren Blutdrucks zu Anstieg der Natriumbeladung in den Erythrozyten ist ebenfalls individuell verschieden, wie in dem BN-Faktor zum Ausdruck kommt, d.h. eine gleiche Zunahme der Natriumbeladung der Erythrozyten bedeutet nicht ein bei allen Patienten gleich großes Ansteigen des mittleren Blutdruckes.

CASUISTIK

In der Untersuchungsreihe fällt die Patientin M.S. aufgrund des starken Abfalls der Natriumbeladung auf. Da ein Meßfehler so gut wie sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde das Krankenblatt noch einmal überprüft. Neben einer leeren Familienanamnese bot die Patientin eine 1959 festgestellte Cholelithiasis, die sich ständig verschlechterte und am 4.4.1968 zur stationären Aufnahme zwang. Da die konservative Behandlung nicht zum Erfolg führte, wurde Frau S. am 30.4. operiert. Der makroskopische Befund ergab eine chronische Cholecystitis, die mikroskopische Untersuchung des Stanzzylinders eine chronische Hepatitis. Medikamentöse Versorgung mit Hepamerz-Infusionen, Hepabionta, Decholin und Enzynorm schloß sich an. Am 17.5. setzte die Behandlung mit Docabolin "Organon" ein, die bis zur Entlassung am 15.7. erfolglos fortgesetzt wurde.
Wiederaufnahme erfolgte am 1.2.69 wegen Hämorrhoidalbeschwerden, die jedoch ein ulcerierendes Carcinoma adenomatoides ergaben. Bei der Operation am 4.2.69 zeigte sich eine weit über den Darm hinaus erfolgte Infiltration der Beckenwand. Das Anlegen eines Anus praeter gestaltete sich äußerst schwierig. Am 27.3. stürzte Frau S. bei einem eigenwilligen Aufstehversuch

und brach sich den 12. Brustwirbelkörper. Metastasen, die wegen der schon früher aufgetretenen tonisch-klonischen Krämpfe auch im Gehirn vermutet wurden, konnten nicht ausgeschlossen werden. Am 21.4. verstarb die Patientin an einem Herz- Kreislaufversagen.
Zurückblickend läßt sich sagen, daß die Patientin M.S. für diese Untersuchungsreihe aufgrund ihrer Carcinom-Anamnese, die sicher in die Zeit der Docabolin-Behandlung zurückreicht, nicht geeignet war. Der okkulte Blutverlust und die damals noch latente Tumor-Kachexie belasten die gefundenen Meßwerte mit zu vielen Fragezeichen, als daß sie noch für eine Statistik brauchbar wären; zum anderen stellt das Neoplasma eine Kontraindikation für Anabolika dar.

Wesentlich erfreulicher liegt der Fall bei der Patientin M.L. Der Eigenanamnese sind eine Apendektomie, die operative Versorgung einer Retroflexio Uteri im Jahre 1946 und mehrere kosmetische Gesichtsoperationen zu entnehmen, die ein Verkehrsunfall aus dem Jahre 1953 erforderlich machte. Die jetzige Sprunggelenksfraktur, die am 23.12.67 zur stationären Aufnahme zwang, wurde am 8.1.68 operativ mit einem Rush-Nagel versorgt. Nach Entfernung des Gipses schloß sich bis zur Entlassung am 18.3.68 eine Krankengymnastik an. An Medikamenten

bekam die Patientin Dolantin, Novalgin, Gelonida, Atosil, Valium und Psyquill.

Die Behandlung mit Decabolin "Organon" setzte am 9.1.68 ein. Schon eine Woche nach diesem Zeitpunkt schienen die bis dahin gezeigten Depressionen (Weihnachten im Krankenhaus !) zu schwinden, zunächst ohne objektivierbaren Auswirkungen auf den Blutdruck. Sie verlangte nach Büchern, hatte nach einer weiteren Woche ganz offensichtlich ihr Mißgeschick überwunden und betrachtete den Verbleib im Haus als eine Art Zwangsurlaub. Erst jetzt setzte der o.a. Blutdruckanstieg ein. Dieses Phänomen, d.h. ein dem Blutdruckanstieg vorauseilendes subjektives Wohlbefinden konnte auch noch an anderen Patienten beobachtet werden. Am 20.2., also nach ca. 6 Wochen Behandlungsdauer konnte das Präparat abgesetzt werden. Wie bei ihr, so konnte auch bei den anderen Patientinnen kein Zeichen einer Virilisierung gefunden werden.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Grundlagen für die Überlegung, ob ein pharmakologisch-therapeutisches Anheben des Blutdrucks mit einer Änderung des Natriumgehaltes der Erythrozyten einhergeht, liefern Untersuchungsergebnisse über die Pathologie und Pathogenese des Hypertonus beim Menschen und im Tierexperiment.

Zunächst sei auf den Zusammenhang zwischen Natriumgehalt des Gewebes und Blutdruck eingegangen.

Tobian und Binion untersuchten Autopsiematerial von Hypertonikern auf den Elektrolyt- und Wassergehalt.

Ergebnis: In der Nierenarterie dieser Personen war der Natriumgehalt der Intima und Media um 22 %, der Wassergehalt um 17 % höher als bei Normotonen. Die Werte des ebenfalls untersuchten Psoas-Muskels lagen bei 22 % für Natrium bzw. 15 % für Wasser (siehe Tabelle)

Analysis of Human Renal Artery (Media and Intima)
Composition per 100 Gm. of dry fat-free solids

	Water Gm.	Sodium mEq.
13 Hypertensives	370 (± 80)	48.1 (± 6.9)
15 Normotensives	316 (± 59)	39.5 (± 7.1)
Difference of means	54	8.6

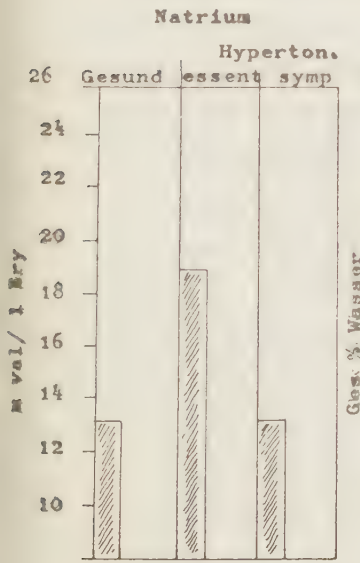
Analysis of Human Psoas Muscle
Composition per 100 Gm. of dry fat-free solids

	Water Gm.	Sodium mEq.
11 Hypertensives	421 (± 99)	18.0 (± 4.7)
11 Normotensives	366 (± 54)	14.8 (± 3.1)
Difference of means	55	3.2

Die gleichen Autoren fanden im Aortenstreifen von Ratten, bei denen mit Desoxycorticosteron (Doca) und Kochsalz eine experimentelle Hypertension erzeugt wurde, ebenfalls einen erhöhten Natriumgehalt, einen Befund, den Vacek et.al., bzw. Gross und Schmidt bestätigen konnten.

Auch Eichelberger fand bei Hunden mit Goldblatt-Hochdruck einen Anstieg von Natrium und Wasser im Muskelgewebe.

Losse et.al. verglichen den Elektrolyt- und Wassergehalt der Erythrozyten von Patienten mit symptomatischer und essentieller Hypertonie. Dabei stellte sich eine deutliche Erhöhung der Natriumkonzentration und des Wassergehaltes bei der zuletzt genannten Gruppe von Patienten heraus. (Siehe Abb.1)



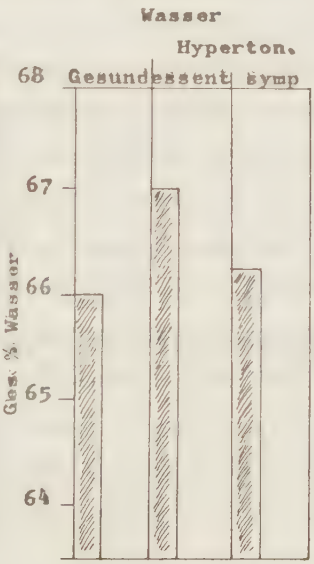


Abb. 1

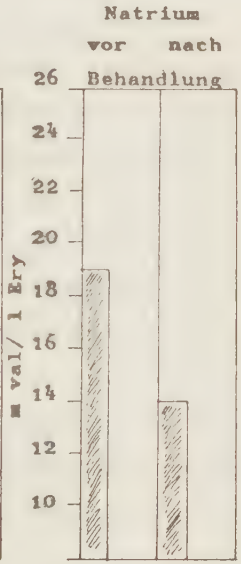


Abb. 2

Nach Behandlung mit Aldakton und kochsalzarmer Diät zeigte sich mit dem Blutdruckabfall ein gleichsinniges Absinken des intrazellulären Natrium. (Siehe Abb. 2) Eine Bestätigung der Befunde von Losse liefert D'Amico, der mit einer anderen Methode bei 5 essentiellen Hypertonikern auch einen erhöhten Natriumgehalt in den Erythrozyten fand.

War bei den bisherigen Beobachtungen eine Korrelation von Natriumgehalt des Gewebes und Blutdruck offensichtlich, so muß einschränkend auf die Befunde von Losse et.al. hingewiesen werden, die sie bei symptomatischen Hypertonikern erbrachten. Bei dieser Gruppe von Patienten waren die Natriumwerte im Normbereich. Gleichlautende Ergebnisse lieferten Gross und Schmidt, die beim Postcortexon-Hochdruck an Ratten in der Aorta normale Natriumwerte vorfanden. Ähnliche Befunde wurden von Tobian und Binion für Aortengewebe von Ratten mit renaler, kochsalzunabhängiger Hypertonie mitgeteilt. Diese beiden letzten experimentellen Hochdruckformen sind nach Meinung von Losse mit der symptomatischen Hypertonie beim Menschen vergleichbar.

Die aufgeführten Beispiele weisen aber andererseits auf gewisse Parallelen zwischen dem Elektrolytgehalt der Erythrozyten und dem anderer Gewebe eines hypertonen Organismus hin. Auch Riecker und Gessler vertreten die Meinung, daß Erythrozyten, was den Salz-

und Wasserhaushalt betrifft, durchaus als repräsentativ für das Verhalten der gesamten Körperzellen gelten. Dies bestätigt auch Burck, der speziell den Natrium-, Kalium-, und Wassergehalt der Leber und der Erythrozyten im normalen gesunden und im pathologischen Organismus untersuchte und aufgrund der strengen Korrelation für die klinisch diagnostische Brauchbarkeit der Erythrozytenanalyse eintritt.

Im Bemühen, die erhöhte Natriumbeladung des Gewebes zu deuten, versuchte man, verschiedene Faktoren verantwortlich zu machen. Es lag nahe, den Kochsalzverbrauch des Organismus mit dem erhöhten Natriumgehalt des Gewebes in Verbindung zu bringen und ihm im Ursachengefüge der arteriellen Hypertonie eine gewisse Stellung einzuräumen. Dahl et.al. haben gezeigt, daß der Blutdruck bei Personen erhöht war, die regelmäßig ihr Essen nachsalzen. Ferner fanden sie eine Korrelation zwischen Salzverbrauch und Blutdruck bei fünf von ihnen untersuchten Völkern. In Japan, wo allgemein viel Salz gegessen wird, ist der Blutdruck besonders hoch in den Gegenden, wo Speisen besonders stark gesalzen werden. Mc Quarrie hatte bei Kindern eine ausgeprägte Hypertension erzeugt, indem er für eine gewisse Zeitdauer täglich 30 bis 60 Gramm Salz verabreichte.

Lenel, Katz und Rodbard berichten von einem Anstieg des Blutdruckes bei Kücken nach Gabe grosser Mengen von Natriumchlorid.

Tobian und Binion ernährten den einen Teil beidseitig nephrektomierter Ratten mit salzhaltigem Futter, während der andere salzlose Diät bekam. Nur in der Gruppe, die Zugang zu Salz hatte, entwickelte sich innerhalb von 3 Tagen bei einem großen Prozentsatz eine Hypertension. Ähnlich verhielt es sich mit dem vorher schon erwähnten Cortexon-Hochdruck bei Ratten, der im Tierexperiment auch nur dann provozierbar ist, wenn gleichzeitig grosse Mengen Kochsalz verfüttert werden.

Umgekehrt ist die blutdrucksenkende Wirkung einer diätetischen Kochsalzbeschränkung bei einem Teil der Hypertoniker seit langem bekannt, ein Effekt, der sich durch medikamentösen Kochsalzentzug noch verstärken läßt.

Ferner scheint neben der Zufuhr auch die Rückresorption von Natrium in der Niere mit dem Blutdruckgeschehen in Verbindung zu stehen; vor allem scheint der physiologischen aber auch der pathophysiologisch ausgelösten Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde als Folge des Renin-Angiotensinmechanismus, verbunden mit einer erhöhten Rückresorption von Natrium und Wasser, eine Bedeutung zuzukommen.

Gestützt wird diese Vermutung durch die Beobachtung, daß die meisten Dysfunktionen der Nebennierenrinde sich ebenfalls auf den Blutdruck auswirken. Die kongenitale, adrenale Hyperplasie mit ihrem Überwiegen der Mineralocorticosteroid-Produktion, das Conn-Syndrom mit dem Hyperaldosteronismus und der Morbus Cushing sind meist mit einem Hochdruck verbunden. Der Morbus Addison und die postinfektiöse NNR-Erschöpfung gehen meist mit einem Blutdruckabfall einher. Dementsprechend fanden Cooper und seine Arbeitsgruppe eine positive Korrelation zwischen NN-Gewicht und diastolischem Blutdruck beim Menschen. Offenbar hängt das auch damit zusammen, daß zwischen der Zona glomerulosa der NNR und dem Renin-Angiotensin-Mechanismus Wechselbeziehungen bestehen. Hohe Doca-Dosen führen nach Tobian, Dunihuc et.al. zur Abnahme des Reningehaltes mit Degranulation der juxtaglomerulären Zellen, d.h. zur Ausschüttung, und umgekehrt soll nach Lewis und Goldblatt beim Versagen der NNR auch die Bildung von Renin und Angiotensinogen absinken.
Außerdem spielen vermutlich die Zellmembranverhältnisse noch eine entscheidende Rolle.
Aufschlußreich sind dabei die Ergebnisse von Wessels et.al. Aus ihnen geht hervor, daß Hypertoniker und Normotoniker mit familiärer Hochdruckbelastung nicht

nur -w.o. angeführt- eine signifikante Erhöhung des Gesamt-Natriumgehaltes der Erythrozyten aufweisen, sondern auch der Natriuminflux in die Erythrozyten bei beiden Gruppen im Vergleich zu Normalpersonen deutlich gesteigert ist - bei den Hypertonikern noch ausgeprägter als bei den Normotonikern mit erblicher Belastung. Symptomatische Hypertoniker ohne familiäre Hochdruckbelastung liegen dagegen mit dem Natriumgehalt der Erythrozyten und dem Natriuminflux im Bereich der Norm.
Wessels bestätigt damit in seiner Untersuchung Befunde von Losse, zum anderen aber folgert er: Da der passive Kationentransport durch die Erythrozytenmembran im wesentlichen durch den elektrochemischen Potentialgradienten der einzelnen Kationen und die Membranpermeabilität bestimmt wird und da das Konzentrationsgefälle zwischen Extra- und Intrazellularraum für Natrium-Ionen bei Hyper- und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung gegenüber dem von Normalpersonen vermindert ist, müßte die Zunahme des Natriumeinstroms und damit auch der Anstieg der Natriumkonzentration in den Erythrozyten bei den untersuchten Probanden im wesentlichen auf einer Erhöhung der Membranpermeabilität beruhen. Über die Ursachen dieser Permeabilitätssteigerung ist nichts bekannt. Erwähnenswert erscheint jedoch eine Beobachtung Passows, der in vitro

zeigen konnte, daß eine Zunahme der Konzentration der Phosphatidsäure einen starken Anstieg der Kationenpermeabilität der Erythrozytenmembran zur Folge hat. Hokin und Hokin schreiben der Phosphatidsäure eine wesentliche Rolle im Natriumtransport-System zu. Eine Änderung der Phosphatidsäurekonzentration wäre z.B. als genbedingter Enzymeffekt denkbar. Braun-Menendez hingegen vermutet eine Permeabilitätsänderung der Zellmembran gegenüber Kationen unter dem Einfluß von Desoxycorticosteron (Doca), womit eine mögliche Querverbindung zum Hyperaldosteronismus und dem damit verbundenen Hochdruck hergestellt wäre. Koczorek, von Bubnoff und Riecker werten ihre Befunde, nämlich Absinken der Natriumkonzentration im Erythrozyten nach Verabreichung des Aldosteronantagonisten Aldakton, als Anzeichen einer extrarenalen grenzflächenaktiven Wirkung gegenüber Aldosteron.

Gestützt auf Experimente von Dulce und Günther bzw. Losert,, Senft u. Senft, wonach Aldosteron die Natriumpumpe aktiviert, was folglich zu einem Absinken des intrazellulären Natriumgehaltes führen müsste, glaubt Appel bei einer gegebenen Erhöhung der intrazellulären Natriumskonzentration an ein Versagen der Natriumpumpe. Da bei Hypo- bzw. Hypernatriämie verschiedener Genese der intrazelluläre Natriumgehalt

eine gewisse Abhängigkeit vom Serumnatriumspiegel hat, bei der menschlichen essentiellen Hypertonie aber der Natriumspiegel im Serum gewöhnlich normal ist und auch normal bleibt, wenn unter dem Einfluß von Diuretika große Kochsalzmengen ausgeschieden werden, glaubt Losse an eine sogenannte Historetention.

Auch für den Blutdruckanstieg werden verschiedene Mechanismen in Erwägung gezogen.

Da für eine Erhöhung des peripheren Widerstandes die kleinen Arterien und Arteriolen verantwortlich sind, müßte zunächst ausfindig gemacht werden, inwieweit die in den Muskeln, Erythrozyten und großen Gefäßen gefundenen Veränderungen auch in diesen Gefäßgebieten vorliegen.

Tobian und Binion führen folgende Hypothese an: Wenn bei einer normalen Arteriole mit einer Wandstärke von 10 µ und einem Radius von 10 µ durch Wassereinlagerung die Gefäßwand 13 % anschwellen würde, müßte die Wandstärke auf 11,5 µ zunehmen, das Lumen sich aber auf 9 µ Radius vermindern (s.Abb.3)

Abb. 3

Nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz wächst der Widerstand in einer Kapillare indirekt proportional der 4. Potenz des Radius, wie aus folgender Formel hervorgeht: $W = \frac{1}{r^4} \cdot \frac{8 \cdot l \cdot \varepsilon}{3,14} (dyn\ cm \cdot sec)^{-5}$

So bedeutet also diese geringfügige Abnahme des Lumen eine Widerstandserhöhung um 54 %. Auf den ganzen Körper übertragen, würde das eine beträchtliche Hypertension zur Folge haben.

Die Autoren erklären mit der wasserbedingten Gefäßwandverdickung auch die besonders wirkungsvolle Reaktion der Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische bzw. vasodilatatorische Reize. Das elastische Element der Gefäßmuskulatur ist sozusagen vorgedehnt, analog dem Starling-Mechanismus am Herzen.

Wessels glaubt jedoch an eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber pressorischen Reizen. Er machte diese Beobachtung bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung.

Ähnliche Ergebnisse erzielte Dahl bei Versuchen mit kochsalzempfindlichen Inzucht-Rattenstämmen in der prähypertensiven Phase.

Diese gesteigerte Empfindlichkeit führen Friedmann et.al. auf den erniedrigten intra-extrazellulären Natriumgradienten zurück. Ihnen gelang es in Durch-

strömungsversuchen am unnarkotisierten Hund nachzuweisen, daß akute Vasokonstriktion, d.h. Blutdruckanstieg begleitet ist von einer Natrium- und Wasserspeicherung in den glatten Gefäßmuskelzellen. Umgekehrt registrierten Daniel et.al. bei i.a. Gabe von Isopropylnorepinephrin parallel zum Absinken des Blutdrucks einen Austritt von Natrium aus den Gefäßmuskelzellen.

Raab et.al. konnten zeigen, daß die Anwesenheit von Desoxycorticosteron (Doca) eine verstärkte Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber andrenergen Reizen bewirkt.

Auch beim experimentellen Schock hat Aldosteron die Ansprechbarkeit auf pressorische Reize hin verbessert.

An dieser Stelle sei wieder auf die Querverbindung zum Hyperaldosteronismus hingewiesen.

Wenn man dem Desoxycorticosteron nun eine große Bedeutung zumißt, sei auch die Wechselbeziehung zum Renin-Angiotensinmechanismus nach Dunihuc et.al. vermerkt, d.h. die direkte pressorische Wirkung des Angiotensin auf die glatte Gefäßmuskulatur, dem man möglicherweise die Schuld an der Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankungen gibt.

Sicher spielt bei dem Gesamtphänomen Blutdrucksteigerung eine Vermehrung des Tonus auch der willkürlichen Muskulatur eine wesentliche Rolle; denn sie führt durch Hebung des Muskelinnendrucks zu einem vermehrten venösen Rückfluß, der eine Besserung der Druckverhältnisse von der cardialen Seite her bewirkt.

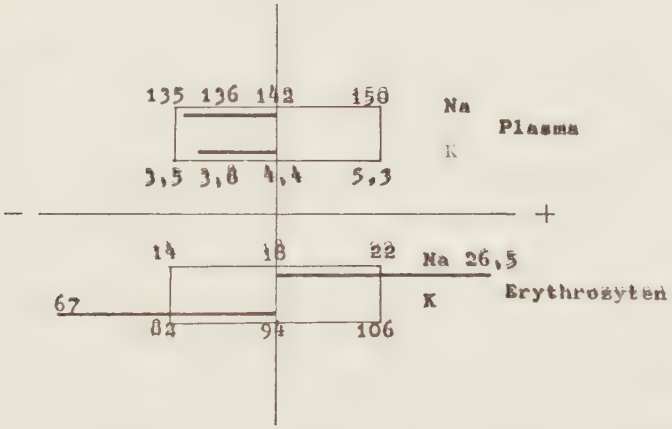
In diesem Sinne macht sich auch eine Zunahme des Gesamtblutvolumens bemerkbar, allerdings erst nach einem gewissen Grenzwert, da ein großer Teil des zusätzlichen Volumens im venösen Schenkel versackt. Bezüglich eines vermehrten Plasmavolumens seien hier wieder die verstärkte Rückresorption von Natrium und Wasser in der Niere durch Mineralocorticoide erwähnt. Aber auch der Hämatokrit nimmt indirekt zu. Dies ist bedingt durch eine Quellung der Erythrozyten, wie Losse es in seinen Untersuchungen durch einen zwar geringen, aber dennoch signifikanten Anstieg des Wassergehaltes nachweisen konnte. (siehe Abb. 1)

Inwieweit sich dadurch auch die hämodynamischen Verhältnisse in den großen Gefäßen, speziell aber in den Arteriolen ändern, wenn sich ein "gequollener" Erythrozyt durch das von Tobian und Binion postulierte verengte Lumen "zwängt", bzw. sich durch die veränderten Erythrozyten auch die Viscosität des Gesamt-

blutes ändert, kann an dieser Stelle unberücksichtigt bleiben.

Überträgt man diese o.a. Befunde und Ergebnisse auf das Verhalten der Erythrozyten von Hypotonikern bezüglich ihrer Natriumbeladung bei Gabe von Docabolin "Organon", so sprechen sicherlich einige Gründe für ein Ansteigen der Natriumbeladung im Erythrozyten. Am wichtigsten erscheint dabei der offenbare Zusammenhang zwischen NNR-Steroidhormon-Überproduktion und essentieller Hypertonie, w.o. angeführt. Betrachtet man die nur mineralocorticoide Wirkung der einen Komponente von Docabolin "Organon", des Desoxycorticosteronphenylpropionats, so kommt die Applikation des Medikaments einer simulierten vermehrten Ausschüttung der Nebennierenrinde -speziell der Zona glomerulosa- gleich, mit den entsprechenden Effekten auf Blutdruck und Elektrolytkonzentration im Gewebe. Da die Dosis in dieser Untersuchungsreihe stets in therapeutischen Grenzen blieb, darf man zwar nicht mit extremen Wertänderungen rechnen, doch immerhin mit einer Verschiebung in Richtung essentielle Hypertonie, verbunden mit einem gleichsinnigen Verhalten von Blutdruck und Natriumgehalt der Erythrozyten, wie Losse es beschrieben hat.

Zu diesem Beispiel passen die Beobachtungen von Koczorek et.al., die bei einem unkomplizierten Fall einer Addison-Kranken einen Natriumanstieg in den Erythrozyten nach Aldosteronbehandlung feststellten, bzw. von Appel, der bei einem mit Hepatitis komplizierten Fall von Addisonismus nach Überdosierung mit Cortison den gleichen Befund hatte. (s.Abb.4)



Ein weiterer Grund, an ein Ansteigen der Natriumbeladung zu denken, ist der Einfluß der Steroidhormone auf die Zellpermeabilität. Erwähnt sei hier die von Braun-Menendez beobachtete o.a. Bedeutung von Desoxycorticosteron (Doca).

Fraglich ist, ob in dem von Appel beschriebenen Addison-Fall die mineralocorticoide Wirkung des Cortisons ausreicht, den o.a. Mechanismus auszulösen, bzw. als

schwaches Mineralocortioid analog dem Doca auf die Zellmembran einzuwirken, oder ob es sich um einen generellen Effekt der Steroidhormone handelt, wie es z.B. einen Steroid-Diabetes gibt infolge der Behinderung der Insulinwirkung an der Muskelmembran durch Glucocorticoide.

Somit könnte auch die zweite, anabole Komponente von Docabolin "Organon", das Norandrostenolonphenylpropionat synergistisch wirksam sein. Auch die Befunde von Koczorek, der dem Aldosteron eine extrarenale grenzflächenaktive Bedeutung zuschreibt, lassen ein Ansteigen der Natriumbeladung in den Erythrozyten erwarten.

Schließlich wäre noch die Frage aufzuwerfen, ob nicht bei dem zwar noch unklaren aber dennoch offensichtlichen Zusammenhängen mancher Hypertonieformen mit dem Natrium unter der blutdrucksteigernden Wirkung von Docabolin "Organon", etwa nach den von Dunihuc geschilderten Zusammenhang in Form einer Freisetzung von Angiotensin, passiv auch der Natriumgehalt des Gewebes -speziell der Erythrozyten- angehoben wird, analog dem o.a. gleichsinnigen Verhalten beider Größen. In diesem Sinne ließen sich z.B. die o.a. Befunde von Eichelberger deuten.

Mit großer Wahrscheinlichkeit läßt sich sagen, daß einer oder mehrere dieser Mechanismen für den Anstieg der Natriumbeladung bei dem weitaus größten Teil der Patienten dieser Untersuchung verantwortlich ist.
Möglicherweise spielen aber auch noch andere bis jetzt noch unbekannte Faktoren mit.
Andererseits lassen sich Argumente finden, die nach Gabe von Docabolin "Organon" eine Abnahme der Natriumkonzentration im Erythrozyten erwarten lassen, so in erster Linie die experimentellen Befunde von Dulce und Günther, bzw. Losert, Senft und Senft. Diese Autoren zeigen, daß Aldosteron den Natriumtransport in der Leber, im Skelettmuskel und nach Senft auch im Erythrozyten aktiviert und zum Absinken des Natriumbestandes in der Zelle führt. Frühere Ergebnisse aus Untersuchungen bei chronischem Kochsalzentzug und Aderlaß von Schwiegk, Riecker, Wolff und Koczorek mit Abnahme des Natriumgehalts der Erythrozyten und Anstieg der Aldosteronbildung könnten ebenso dahingehend ausgelegt werden, daß das vermehrte Aldosteron den Gehalt der Erythrozyten an Natrium reduzierte, wie von Dulce und Senft gezeigt und nicht umgekehrt ein Absinken des Natrium

im Erythrozyten den adäquaten Reiz für die Aldosteronbildung darstellt, wie die Autoren es taten.
Diese beiden sich widersprechenden Befunde von Senft und Senft einerseits und Schwiegk et.al. andererseits lassen auch an eine paradoxe Wirkung des Arzneimittels denken, bzw. an eine paradoxe Reaktion einzelner Individuen auf ein Arzneimittel, wie z.B. Coffein normalerweise das Einschlafen verhindert, manchmal aber alten Leuten und manchen Hypertonikern als Schlaftrunk dient. Im Falle der Patientin M.S. drängen sich diese Überlegungen auf. Tatsächlich sind aber tierexperimentelle Befunde nicht unbedingt auf den menschlichen Mechanismus übertragbar, zum anderen paradoxe Wirkungen von Hormonpräparaten noch nicht beschrieben worden, so daß die Ursache für ein Absinken der Natriumbeladung mit größter Wahrscheinlichkeit in der Grundkrankheit zu sehen ist. Gestützt wird diese Überzeugung durch die statistische Auswertung dieser Untersuchung.
Folgende Gründe sprechen jedoch gegen eine Änderung in der Natriumbeladung bei Behandlung mit Docabolin "Organon": Einmal ist es theoretisch möglich, daß der genetisch festgelegte Natriumstoffwechsel der Erythrozyten starr, d.h. durch Medikamente nicht beeinflußbar ist.
Was die Wirkung von Docabolin "Organon" betrifft, so wäre das Ansteigen des Blutdruckes bei Hypotonikern

nach dem Reaktionsmechanismus der symptomatischen Hypertonie zu erwägen, bei der ja der Blutdruckanstieg auch nicht mit einer erhöhten Natriumkonzentration im Gewebe einhergeht, wie Losse,und Wessels bestätigen. Diesem Gedanken widerspricht allerdings das Ergebnis dieser Untersuchung, das ja einen signifikanten Anstieg in der Natriumbeladung ergeben hat.

Zum anderen sei noch die Bedeutung des Kochsalzes für den Cortexonhochdruck erwähnt. Im Tierexperiment konnte Doca nur zusammen mit einer Überdosis an Kochsalz das besagte Phänomen auslösen. Wie o.a. zeigte der Aortenstreifen jener Ratten einen Anstieg in der Natriumbeladung. Die Patienten der Untersuchungsreihe nahmen jedoch nur normal gesalzene Speisen zu sich, was für den Erfolg allem Anschein nach ausreichte.

Schließlich muß bei der Behandlung mit Docabolin "Organon" auch noch der Zeitfaktor berücksichtigt werden. So läßt sich tierexperimentell eine Hypertension, begleitet von Natrium- bzw. Flüssigkeitsretention und Arteriolen-Veränderungen, die denen der menschlichen Hypertonie ähneln, erst nach längerer Verabreichung von Doca und Kochsalz hervorrufen. Offensichtlich war bei den 3 Patienten, die nur ca. 2 Wochen therapiert wurden und an denen kein

Anstieg der Natriumbeladung registriert werden konnte, die Mindestbehandlungsdauer für ein Ansprechen des Medikaments noch nicht erreicht. Gestärkt wird diese Annahme durch das Ausbleiben des Blutdruckanstieges. Ein Vergleich der Applikationszeiträume aller Patienten läßt den Schluß zu, daß Docabolin "Organon" mindestens über 3 Wochen verabreicht werden muß, wenn sich der erwünschte Effekt einstellen soll - ein Nebenbefund, der für die Therapie von Bedeutung ist.
Es könnte aber auch während der Behandlungsdauer unabhängig von Docabolin "Organon" eine Änderung in der Natriumbeladung eingetreten sein. Obwohl die Patienten sorgfältig ausgewählt wurden, wäre doch möglich, daß die Grundkrankheit in ihrem vollem Umfang nicht erkannt wurde, u.U. Bilanz- und Verteilungsstörungen verschiedener Genese, vielleicht nur in einem geringen Umfang vorlagen und so als Störfaktoren die Ergebnisse beeinflußten. In diesem Sinne läßt sich wohl das Absinken der Natriumbeladung in den Erythrozyten bei der Patientin M.S. deuten.
Aber auch andere, im einzelnen nicht überschaubare innere Umstände (permissive factors) könnten eine gewisse Reaktionsweise nicht zulassen, wie man ja auch bekanntlich einen hormonalen, steuerbaren Mechanismus des Zellwandtransportes von einem nicht steuer-

baren, hormonunabhängigen abtrennen muß. Der Salzhaushalt des Erythrozyten hat eine vielfältige Abhängigkeit, Doca aber nur eine einförmige Reaktionsmöglichkeit.

ZUSAMMENFASSUNG

In Ergänzung zu früheren Untersuchungen des Medikaments Docabolin "Organon", wurde die während der Behandlungsdauer eingetretene Änderung der Natriumbeladung von Erythrozyten bestimmt.
Patienten, die mit Docabolin "Organon" behandelt wurden, zeigten einen signifikanten Anstieg der Natriumbeladung der Erythrozyten.
Die meßbare Wirkung von Docabolin "Organon" setzt frühestens nach 3 Wochen ein.
Frühere Ergebnisse über die blutdrucksteigernde Wirkung von Docabolin "Organon" konnten bestätigt werden.
Vorausgesetzt, daß Störfaktoren ausgeschlossen werden können, stellt die Bestimmung in der Klinik einen brauchbaren Indikator für den Therapieerfolg dar.

SCHRIFTTUM

1. D'Amico, G.: Amer.J. Med. Sci. 236, 156 (1958)
2. Appel, W.: Med.Klin. 60 (1965) 329 - 333
3. Braun-Menendez, E.: in: Hypertension, A Ciba Foundation Symposium (London 1954)
4. Burck, H.Ch.: Z. ges. exp. Med. 144, 93-104 (1967)
5. Cooper, D.Y., Touchstone, J.C., Roberts, J.M., Blakemore, W.S. a. Rosenthal, O.: J.clin. invest. 37 (1958) 1524
6. [illegible], L.K.: in: Bock, K.D. u. Cottier, P. (Hrsg.) Essentielle Hypertonie S. 61 - 75, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960
7. Daniel, E.E., Dodel, A. a. Hunt, J.: Arch. int. Pharmacodyn 119 (1959) 43
8. Dulce, H.J., Günther, Th.: Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 238 (1960) 368
9. Dunihue, F.W. a. Robertson, W.Vaub.: Endocrinology 61 (1957) 293
10. Eichelberger, L.: J. Exper. Med. 77: 205 1943
11. Friedmann, N., Rosenmann, R.H. a. Freed, S.C.: Amer.J.Physiol. 167, 457 (1951)
12. Friedmann S.M. a. Friedman, C.L.: Amer. J. Cardiol 8 (1962) 564 - 570
13. Geßler, u.: Klin.Wschr. 39 (1961) 232; Z. Kreislaufforschung 51 (1962) 177
14. Gross, F. a. Schmidt, H.: Arch. Exper. Path. Pharmak. 233, 311 (1958)
15. Koczorek, K.R., Karl, J., Riecker, G., Eike, P., Wolff, H.P.: Dtsch.med.Wschr. 84 (1955) 1134
16. Koczorek, K.R., v. Bubnoff, M., Riecker, G.: in: Klin. Anwendung der Aldosteron-Antagonisten, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
17. Lenel, R., Katz, L.N. a. Rodbard, S.: Amer.J. Physil. 152:557, 1948
18. Losert, W., Senft, C. a. Senft, G.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path. Pharmak. 248 (1964) 450
19. Losse, H., Zumkley, H. u. Wehmeyer, H.: Z. Kreislaufforschung 51 (1962) 43

20. Mc. Quarrie, J., Thompson, W.H. a. Anderson, J.A.: J. Nutrition 11 : 77, 1936

21. Mertz, D.P., Klin. Wschr. 48 (1970) 187

22. Passow, H.: in: Biochemie des aktiven Transports, R. Colloquium Ges. Physiol. Chemie (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961)

23. Raab, W., Humphreys, R.J. a. Lepeschkin, E.: Federation Proc. 10 : 107 1951

24. Riecker, G.: Internis (Berlin) 2 (1961) 601

25. Schwiegk, H., Riecker, G., Wolff, H.P. u. Koczorek, K.R.: Intern.Kongr. Biochem. Sect. 9, Wien 1958

26. Tobian, L.: J.Clin. Investigation 29 : 849 1950

27. Tobian, L.: Physiol. Rev. 40 (1960) 280

28. Tobian, L. a. Binion, J.T.: Circulation 5, 754 (1952)

29. Vacek, L.: Endocr. jap. 9, 2 (1962) 90-92

30. Wessels, F., Junge-Hülsing, G. u. Losse, H.: Z. Kreislaufforschung 56 (1967) 374

31. Wessels, F. u. Losse, H.: Klin.Wschr. 45 (1967) 850

Ich bedanke mich bei
Herrn Professor Dr. K. STUHLFAUTH
für die Überlassung des Themas so-
wie für seine Unterstützung bei
der Durchführung dieser Arbeit.

Ausserdem danke ich für die Durch-
führung der Labordiagnostik der
Leiterin des Zentrallabors des
Kreiskrankenhauses Starnberg
Frau Lauterbach.

L e b e n s l a u f

Am 19.3.1938 wurde ich als Sohn des techn. Bundesbahninspektors Ludwig Götz und dessen Ehefrau Anna Götz, geb. Blaschke, in München geboren. Von 1944 - 1949 besuchte ich die Volksschule in Miesbach und Wolfratshausen. An der Oberrealschule an der Frühlingstraße legte ich 1958 die Reifeprüfung ab. Anschließend verpflichtete ich mich für sechs Jahre als Offizier auf Zeit bei der Bundeswehr.

Mein Medizinstudium, das ich im Wintersemester 1964/65 begann, absolvierte ich an der Universität München. Im Oktober 1965 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Juli 1967 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1970 die ärztliche Prüfung.